

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N° 250

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

GILLET René, Marie, Joseph.

Né le 15 Avril 1912, à Granville (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 8 JUL. 1942..... 19 ..

MÉNOPAUSE RETARDÉE
APRÈS
CASTRATION CHIRURGICALE

Président : M. MONDOR, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

GILLET René, Marie, Joseph.

Né le 15 Avril 1912, à Granville (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

MÉNOPAUSE RETARDÉE
APRÈS
CASTRATION CHIRURGICALE

Président : M. MONDOR, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie	médicale.
BROUET	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie	médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie	pathologique.
DELAY	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie	médicale.
Mlle GAUTHIER-		
VILLARS	Anatomie	pathologique.
DE GENNES	Pathologie	médicale.

MM.		
HAGUENAU	Pathologie	médicale.
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie	médicale.
LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
LENEGRE	— Pathologie	médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
MARCHAL	Pathologie	médicale.
MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie	médicale.
MOUQUIN	Pathologie	médicale.
PATEL	Pathologie	chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.	
RICHET	Physiologie.	
SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
SICARD	Pathologie	chirurgicale.
SOULIE	Pathologie	médicale.
SUREAU	Obstétrique.	
TURPIN	Pathologie	médicale.
WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.

MM.		
HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS D'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chirurgien des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMACHE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.*

*Remerciement et hommage
respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARDOUIN

Ancien Professeur de Clinique Chirurgicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Dont nous avons été l'In-
terne.*

*En témoignage de respectueux
attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVREL

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes
Professeur de Clinique Infantile à l'Hôtel-Dieu

Dont nous avons été l'Externe.

*En témoignage de notre pro-
fonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROY

*Dont nous avons été l'interne.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOURDINIERE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

En témoignage de notre attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARRE

Chef de Clinique Médicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

En témoignage de notre grande gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRAULT

Ancien Chef de Clinique Obstétricale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

Avec tous nos remerciements respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAMBRON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Témoignage reconnaissant.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE RENNES

INTRODUCTION

Les troubles de l'ovariectomie tels qu'il se présentent habituellement sont connus depuis très longtemps et ont fait l'objet de nombreuses études. Mais tel n'est pas le sujet de notre travail.

Nous nous proposons d'étudier ici les anomalies extrêmement curieuses que présentent certaines opérées.

Il est des femmes qui, après castration ovarienne ne font que quelques légers accidents post-opératoires — consistant le plus souvent en bouffées de chaleur et adiposité — et voient à l'âge de la ménopause spontanée s'établir un syndrome climatérique typique.

D'autres, après l'opération, n'éprouvent absolument aucun trouble, mais elles voient survenir vers l'âge de 45 ans tous les symptômes de l'âge critique.

Ces anomalies sont bien connues. DALCHÉ avait appelé la première ménopause en deux temps ou à étapes. Quant à la seconde nous la nommerons ménopause retardée après castration chirurgicale. Mais elles n'ont jamais fait l'objet d'une étude systématique, les auteurs se bornant le plus souvent à une brève men-

tion dans le cours d'ouvrages d'un caractère plus général.

Dans sa thèse, BATTESTI (Montpellier 1908) transcrit les réponses faites par différents professeurs à un questionnaire touchant les troubles de la castration chirurgicale qu'il leur avait adressé; Lucas CHAMPIONNIERE remarque que les troubles sont parfois très discrets, voire inexistants, mais que, dans le cas, ils ont tendance à se produire avec intensité lors de la ménopause physiologique.

TUFFIER et MAUTÉ (Presse Médicale 23 novembre 1902) après avoir décrit les troubles trophiques nerveux et circulatoires de la castration ovarienne ajoutent : « Dans certains cas les accidents après avoir cessé peuvent réapparaître vers 48 ou 50 ans au moment où serait survenue la ménopause naturelle », et les auteurs concluent : « Ces faits ne peuvent s'expliquer que si l'on considère ces accidents comme dus non seulement à l'insuffisance ovarienne mais à l'intervention d'autres glandes à sécrétion interne. »

VIGNES signale le fait sans le commenter dans un article du Traité de Physiologie normale et pathologique de ROGER et BINET (Tome II, 1927, p. 107).

DALCHÉ (Leçons cliniques et thérapeutiques sur les maladies de la Femme) attire l'attention sur les ménopauses en deux temps et sur les ménopauses opératoires retardées. « Ces accidents, dit-il, présentent une

symptomatologie extrêmement variée, semblable d'ailleurs le plus souvent à celle que l'on constate dans les mois qui suivent l'intervention chirurgicale, mais pouvant revêtir une gravité plus grande. »

DALÉAS (Toulouse 1922) dans une thèse inspirée des observations de DALCHÉ, traite surtout des accidents tardifs graves de la castration ovariennne et les explique non par la carence ovarienne mais par une réaction des glandes endocrines qui, normalement, se modifient à l'âge de la ménopause physiologique.

MARANON (« L'âge critique », 1934, Alcan, traduit de l'espagnol), fait une étude pathogénique et clinique très poussée des troubles de la ménopause naturelle et chirurgicale, et traite des accidents de la castration ovarienne en deux temps.

Les mêmes faits ont été observés par LAROCHE et MEURS-BLATTER (Traitement Médical de l'Insuffisance ovarienne. 3^e Congrès Français de Gyn., Paris, mai 1934. In Revue Gyn. et Obst. 1934, 29, 513, 572) et par SAMMARTINO et GANDOLFO HERRERA dans le travail suivant:

Comprobacio de la persistrucia del ciclo génital en diverses ginécopatias (Matériel de 100 hysterectomias). Rev. Med. Latino Am. 25, 375, 399, janvier 1940).

Nous exposerons dans cette étude les explications pathogéniques que nous croyons devoir donner à ces faits.

ETUDE CLINIQUE DE LA MÉNOPAUSE CHIRURGICALE

Les accidents de la ménopause chirurgicale se produisent environ trois semaines après l'opération, tantôt bénins, tantôt graves.

La plupart des auteurs disent qu'ils sont semblables à ceux de la ménopause naturelle. Nous nous rangeons à cet avis sauf sur quelques points que nous exposerons plus loin.

Avec TUFFIER on peut les ranger en trois catégories (TUFFIER et MAUTÉ. Presse Médicale. 23 novembre 1912).

Troubles circulatoires et vaso-moteurs;

Troubles trophiques;

Troubles nerveux.

TROUBLES CIRCULATOIRES ET VASO-MOTEURS:

Bouffées de chaleur. — C'est le signe capital qui permet à lui seul de juger de l'importance de la crise, de l'amélioration par le traitement et de l'évolution vers la guérison.

C'est aussi le plus tenace et le plus difficile à guérir. Il a été remarquablement décrit par TUFFIER :

« Subitement, au cours de la conversation, le sang monte au visage, déterminant une sensation de chaleur brûlante, avec sifflement, bourdonnements d'oreille. La femme se dégrafe, cherche un peu d'air frais; au bout de quelques minutes elle devient pâle, son corps est baigné de sueur, comme si elle sortait de l'eau. »

Ces bouffées de chaleur surviennent souvent sans cause, pendant le sommeil par exemple, mais souvent la fatigue, la digestion, les émotions, en provoquent l'apparition. Chez certaines malades elles pourront subir une recrudescence au moment des anciennes règles ou ne survenir qu'à cette période.

Leur nombre en est très variable, pouvant atteindre le chiffre de 80 au cours de la même journée. Plus souvent, on en compte de 10 à 20.

En général, elles diminuent progressivement de force et d'importance comme si l'organisme s'adaptait à cette nouvelle situation.

Elles durent parfois cinq, dix, vingt ans (LÉVY, thèse de Paris, 1900); MAUTÉ, cite une femme opérée à 38 ans qui a encore des bouffées de chaleur à 57 ans. En général, elles durent dix-huit mois (MARANON). Leur durée est donc plus longue que dans la ménopause naturelle où elles ont une longueur moyenne de six mois.

Souvent, il se produit en même temps des palpitations, de l'arythmie, une tachycardie simple, rarement une tachycardie paroxystique qui suppose, soit une névropathie, soit une lésion, souvent minime d'ailleurs, de l'appareil circulatoire

Hypertension artérielle. — L'hypertension artérielle est aussi rare dans la ménopause chirurgicale qu'elle est fréquente dans la ménopause physiologique. MARANON dit n'avoir jamais rencontré chez les opérées jeunes d'hypertension climatérique et il entend par ce mot une hypertension due uniquement à la castration et non à des troubles vasculaires ou rénaux antérieurs. (G. MARANON: L'âge critique).

Par contre, COTTE dit avoir trouvé très fréquemment ce symptôme: trente-six fois sur cinquante-deux cas (Semaine Méd. des Hôp. de Lyon., nov. 1922), mais il ajoute que « la suppression anatomique ou fonctionnelle des ovaires aurait sur la tension artérielle une influence d'autant plus accusée que les malades avaient déjà antérieurement de l'hypertension ». Notons encore parmi les troubles circulatoires de petites hémorragies sous forme d'hématémèses, d'épistaxis et surtout d'hémoptysies. Elles diffèrent des hémorragies que l'on voit dans les syndromes pathologiques par leur bénignité habituelle et par leur rythme périodique. Elles reviennent, en effet, de préférence à l'époque des anciennes règles; c'est pourquoi on les appelle

hémorragies vicariantes. Loin d'affaiblir la malade, elles la soulagent souvent.

A côté de ces hémorragies vicariantes, notons la *leucorrhée vicariante*, que l'on voit s'il subsiste un fragment de col et surtout l'utérus. Nous verrons l'étiologie que nous entendons lui donner dans certains cas.

TROUBLES DU METABOLISME

L'influence de la castration est considérable sur le métabolisme général. La femme castrée se présente comme une ralentie de la nutrition avec trouble du métabolisme des graisses et augmentation des réserves nutritives ayant pour conséquence l'obésité. La fréquence de ce trouble est diversement interprétée: TUFFIER et MAUTÉ l'estiment à 80 %; SERDUKOFF à 15 %; MARANON le dit constant, à condition de ne pas noter l'obésité sur une augmentation considérable de poids mais plutôt sur des modifications morphologiques.

En général, l'obésité de la castration est une obésité basse, torpide, localisée autour de la ceinture pelvienne et des cuisses et due à l'insuffisance génitale.

Dans quelques cas, il ne survient pas d'obésité, mais un certain degré d'*amaigrissement*. Cet amaigrissement serait dû à une augmentation du métabolisme de base consécutif à une hyperthyroïdie.

On note souvent encore une tendance au rhumatisme et aux arthralgies. MARANON la range, comme TUFFIER dans les troubles du métabolisme et en fait une manifestation d'hyperuricémie, justiciable de l'atophan et de l'opothérapie ovarienne.

La femme accuse des douleurs lombaires, des algies à topographie variable: céphalagie, rachialgie, accompagnées de fourmillements dans les membres inférieurs, d'endolorissement général. Il existe souvent des douleurs articulaires surtout localisées aux genoux, aux membres inférieurs, des sciaticques rebelles; d'autres malades éprouvent des douleurs à la marche, des rachialgies, plus rarement des névralgies au niveau de la ceinture scapulaire. Fait important à signaler, ces douleurs articulaires ne s'accompagnent pas de lésions osseuses ni de phénomènes inflammatoires, les téguements sont normaux et la mobilisation du membre n'est pas douloureuse.

TROUBLES NERVEUX

Les troubles psychiques sont assez fréquents mais rarement graves. Il existe souvent un certain degré d'irritabilité nerveuse, d'asthénie physique et intellectuelle, de paresse au travail; rarement des troubles nerveux graves tels que : états délirants avec hallucinations, obsessions ou impulsions; état anxieux avec hypochondrie, états d'excitation rendant certaines

opérées insupportables à leur entourage; état mélancolique ou confusion mentale, avec tendance au suicide.

Un des accidents nerveux les plus fréquents est la perte de la mémoire. Cette amnésie consiste surtout dans l'oubli des choses récentes. Ces troubles sont fort pénibles; ils apparaissent quelques semaines après l'intervention et persistent quelquefois assez longtemps après les bouffées de chaleur.

COMBLEMALE et DEMACON se fondant sur des observations faites sur deux femmes ovariectomisées, attribuent au fonctionnement ovarien un rôle important dans l'entretien de l'activité psychique et en particulier dans l'intégrité de la mémoire. (COMBLEMALE et DEMACON : La sécrétion interne de l'ovaire et l'entretien de l'activité intellectuelle; série 281, 458, 465).

Les troubles sexuels sont peu fréquents. L'opération n'apporte pas généralement de changement à la vie génitale de la femme.

EVOLUTION DE CES TROUBLES

L'évolution de ces troubles est variable; abandonnés à eux-mêmes ils peuvent durer longtemps ; la moyenne est de deux à trois ans.

ETUDE COMPAREE DE LA MENOPAUSE NATURELLE ET CHIRURGICALE

Séméiologie:

Nous venons d'esquisser un rapide tableau des troubles de la castration tels qu'ils se produisent habituellement.

Si l'on voulait maintenant décrire les symptômes de la ménopause physiologique on pourrait reprendre tous les signes que nous avons énumérés à propos de la castration chirurgicale, mais la liste en serait incomplète car nous avons évité de mentionner avec soin la glycosurie ou le diabète, la pilosité et le virilisme; nous avons dit que l'hypertension en dehors des causes pathologiques étrangères à la castration ne se voyait pour ainsi dire jamais. Ces troubles sont, par contre, fréquents à l'âge critique. La raison nous en est fournie par la pathogénie.

Pathogénie:

Les troubles de la castration sont dus avant tout à une insuffisance ovarienne pure associée à des trou-

bles endocriniens d'ordre fonctionnel: hyperfonctionnement de la surrénale, de la thyroïde; hyperfonctionnement ou dysfonctionnement de l'hypophyse.

Dans la ménopause naturelle, du fait de l'âge, la crise est pluriglandulaire, les troubles endocriniens sont lésionnels; il n'y a plus hyperfonctionnement ou dysfonctionnement, mais hypertrophie ou dystrophie endocrinienne.

L'endocrinologie admet deux groupes de glandes antagonistes.

— D'une part, l'ovaire et le pancréas hypotenseurs, dont l'activité s'exprime par leurs hormones et le parasymphathique.

— D'autre part, la thyroïde, la surrénale et l'hypophyse qui agissent par, outre leurs hormones, le sympathique; elles déterminent de l'hypertension. L'équilibre physiologique résulte d'un antagonisme parfait entre les deux groupes. Qu'une insuffisance glandulaire se produise, et la « balance endocrinienne » penchera du côté du groupe le plus fort.

La ménopause naturelle ou chirurgicale entraîne donc la prépondérance de l'hypophyse, des surrénales et de la thyroïde et établira l'influence du sympathique.

Mais, alors que dans la castration, les troubles sont avant tout d'origine fonctionnelle, dans la ménopause ils sont d'ordre lésionnel.

Après castration, il se produira un hyperfonctionnement de l'hypophyse, de la thyroïde, de la surrénale; dans la ménopause ce sera une véritable hypertrophie.

Il faut bien remarquer que l'image de la balance n'est qu'une comparaison commode. Le plus souvent, la réaction est hyperfonctionnelle et à tendance sympathicotonique; mais, fréquemment aussi, il se produit de la vagotonie et une réaction hypofonctionnelle sans que les symptômes de la ménopause en soient atténués. Mais quel que soit le mode de réaction, la ménopause spontanée est une crise pluriglandulaire due à des désordres lésionnels des endocrines, ce qui l'oppose aux accidents de la castration.

Ces affirmations reposent sur des faits anatomiques et cliniques.

Thyroïde:

Preuves anatomiques. — Les autopsies faites sur des femmes à l'âge de la ménopause, montrent très souvent une hyperplasie du corps thyroïde. Chez les personnes jeunes le fait est beaucoup moins fréquent.

Preuves cliniques. — Une étude faite par MARANON lui a montré que 43 % des femmes hyperthyroïdiennes étaient ménopausiques. (MARANON: l'âge critique, p. 17).

Un rapport de TUFFIER (Presse Méd., 1933, 46, 222) donne à peu près les mêmes chiffres.

Surrénales.

Les autopsies pratiquées permettent de constater que tandis que chez les jeunes les surrénales sont en général normales, sur les cadavres de sujets de plus de 40 ans, on constate, à côté d'une sclérose périvasculaire, une hyperformation cellulaire adénomateuse. « Le processus hypertrophique prédomine au niveau de l'écorce, surtout dans la zone fasciculée, dont les fonctions adipogénétiques et reproductrices s'exagèrent ». (RÉMOND et VOIVENEL : *Introd. à la Psychol. Pathol., Rev. des Idées*, 15-7-1910).

Les faits cliniques répondent bien aux observations anatomiques et montrent à cet âge chez l'homme, comme chez la femme, une tendance à l'hypertension, à la glycosurie, au diabète, à la pléthore sanguine, au virilisme.

Hypophyse.

Quant à l'hypophyse, il est plus difficile de conclure : La majorité des auteurs pensent à un hyperfonctionnement, en raison de l'excès de prolans contenu dans l'urine des femmes ménopausiques.

Conséquences cliniques.

Ces faits rendent compte des différences séméiologiques que l'on observe entre la ménopause naturelle et la ménopause chirurgicale.

En particulier, l'hyperfonctionnement de la mé-

dullosurrénale, va créer un excès d'adrénaline, hormone à la fois hypertensive et hyperglycémiante, d'où l'hypertension si fréquente à l'âge critique et cette tendance à la glycosurie, voire au diabète.

L'hypertrophie de la corticale aboutira au virilisme dans la séméiologie sera, de façon atténuée, celle de l'adénome surrénalien. On verra apparaître une pilosité plus ou moins importante sur le tronc, les membres, la figure. La voix devient plus grave, le caractère plus énergique, parfois dominateur ; l'activité plus grande, souvent tournée vers des occupations extérieures au foyer.

L'obésité fait aussi partie du syndrome surrénalien. Il ne faut pas la confondre avec l'obésité consécutive à la castration et due à l'insuffisance ovarienne, qui est une obésité torpide et basse. L'obésité surrénalienne est une obésité pléthorique, rouge, ferme, à localisation surtout haute, poitrine, dos, cou, épaules. Elle va de pair avec la pléthore sanguine et l'hypertension.

CONCLUSION

Il ne serait pas cependant exact de dire que la séméiologie de la ménopause chirurgicale et de la ménopause naturelle, sont différentes; d'abord parce qu'il existe beaucoup de symptômes communs, et qu'en outre la différence tient uniquement à l'âge. Si

les symptômes sont différents, c'est que généralement les opérées sont jeunes. La castration donnera lieu à des symptômes d'autant plus semblables à ceux de la ménopause spontanée, que l'intervention sera faite plus près de l'âge critique.

Plus la malade sera jeune, plus les signes différeront, plus aussi ils auront tendance à s'atténuer, en l'absence de causes morbides : l'on sait, en effet, combien certaines maladies aggraveront les accidents. Il n'est pas difficile d'imaginer les répercussions d'un goître exophtalmique, de troubles névropathiques, circulatoires, d'hypertension préexistante.

Cette involution sénile des organes propre à la ménopause naturelle est bien mise en évidence par deux observations de MARANON (L'âge critique). Ce sont des femmes qui n'ont présenté après l'opération que de légers troubles et qui les voient revenir plus graves et plus nombreux à l'âge de la ménopause physiologique, forme que l'on pourrait appeler, forme à rechutes, ménopause en deux temps (DALCHÉ).

— Les premiers accidents sont les suites opératoires proprement dites.

— Les accidents tardifs constituent à notre avis la ménopause physiologique.

Voici les deux observations publiées par MARANON (L'âge critique, page 260).

OBSERVATION XLVIII

Femme de 44 ans, très robuste, toujours bien portante, bien réglée, mariée depuis 16 ans; pas d'enfants. On attribue sa stérilité à diverses causes et elle se soumet à différents traitements pour avoir une progéniture. Au cours d'une manœuvre faite dans ce but sur la matrice, celle-ci s'infecte et il en résulte une inflammation des organes génitaux qui réclame l'intervention du chirurgien. On enlève l'utérus et les deux ovaires. L'opérée a 32 ans. L'opération supprime les accidents locaux et ne lui occasionne, comme phénomènes généraux, qu'un accroissement considérable de poids (en deux ans, elle passe de 56 kg. à 68 kg.) et des bouffées de chaleur peu intenses. Mais, 8 ans après, à 40 ans par conséquent, ses bouffées de chaleur récidivent plus violentes et plus nombreuses et s'accompagnent à présent d'une sensation de pléthore circulatoire qui inquiète beaucoup la malade. En même temps, surviennent divers troubles nerveux (névralgies, excitation psychique) et digestifs (dyspepsie). L'année suivante, elle perd son mari et à partir du jour où elle a éprouvé cette poignante émotion, toutes ses sensations cénesthésiques s'accroissent d'une façon extraordinaire. En l'examinant, on note de l'hypertension (18-25), une corpulence massive, de l'hypertrophie thyroïdienne, une légère tachycardie (88), des palpitations, etc... C'est-à-dire les manifestations habituelles de la ménopause spontanée. L'opothérapie ovarienne, à doses très fortes, atténue ces troubles mais ne les fait pas disparaître complètement. Deux ans après, l'amélioration est très grande.

OBSERVATION XLIX

S..., de T..., toujours bien portante, de constitution asthénique, avec règles peu abondantes, quoique régulières. Elle se marie à 20 ans, n'a pas d'enfants. Peu après son mariage se déclare un processus inflammatoire gonococcique grave des annexes qui, deux ans après, donc à 22 ans, l'oblige à subir la castration totale. Quoique les gynécologues l'aient avertie qu'elle aurait après l'opération de grandes bouffées de chaleur et des troubles nerveux, elle n'éprouve aucun malaise, si ce n'est quelques bouffées de chaleur légères et passagères, des crises de diarrhée les jours qui correspondent à la menstruation et une augmentation de poids nette, quoique pas excessive. Ces symptômes vont en s'atténuant et elle passe sans malaises les 16 années qui la séparent de l'époque actuelle. Elle a maintenant 38 ans, et coïncidant avec les ennuis et les préoccupations que lui cause son mari malade, elle se met à avoir de grandes bouffées de chaleur, son caractère change étrangement ; elle présente une sensibilité exagérée (elle pleure pour tout, avoue-t-elle), de l'asthénie matinale, très profonde; de l'insomnie, une augmentation des diarrhées influencée surtout par des causes émotives; une légère tachycardie (90 pulsations), des sensations d'oppression précordiale; de l'hypertension (18-7), un léger hirsutisme facial, etc... En somme, un syndrome climatérique typique.

Cette étude nous permet déjà de comprendre pourquoi, dans les cas que nous allons maintenant envisager, des femmes qui n'avaient fait aucun trou-

ble après castration, en présenteront à l'âge critique ; elles feront en effet leur ménopause physiologique.

Mais l'absence de troubles post-opératoires immédiats demande par contre une autre explication.

ETUDE CLINIQUE
DE LA MENOPAUSE RETARDEE
APRES CASTRATION CHIRURGICALE

Nous allons publier six observations relatives aux cas de ménopause retardée après castration chirurgicale (observations de M. le Professeur LAMACHE).

OBSERVATION I

Mme Bir..., 47 ans, cultivatrice.

Antécédents : mariée, a eu 2 enfants.

Opérations : Hystérectomie avec castration ovarienne double à 27 ans.

Suites opératoires : Aucun trouble. La malade qui pesait 70 kilos avant l'opération n'a pas changé de poids.

Examen : 20 mars 1933.

Depuis six mois a maigri de 3 kilos bien qu'elle conserve un excellent appétit et qu'elle n'éprouve aucun trouble digestif; en même temps s'installe un syndrome ménopausive consistant en : troubles vaso-moteurs, bouffées congestives, sueurs très intenses, palpitations, tachycardie facile, sensation d'oppression, émotivité, irritabilité.

S. P. : T. A. 17-8, cœur à 90 régulier, sympathicotomie, réflexes vifs, réflexe pilo-moteur exagéré, réflexe solaire indice 6-3, réflexe oculo-cardiaque 90-70; corps thyroïde palpable, métabolisme basal + 10 %, légère hypertrichose au niveau des jambes, urines normales.

Traitement : Médications sédatives neuro-végétatives, tentées seules pendant 3 semaines n'amènent aucune amélioration notable; on y adjoint un traitement ovarien et hyfophysaire 15 jours par mois; après 7 mois les troubles disparaissent.

OBSERVATION II

Mme Ber..., commerçante, 47 ans.

Antécédents : réglée à 14 ans. Avait des règles régulières abondantes qui lui occasionnaient fréquemment des migraines.

Mariée à 19 ans, un enfant à 20 ans.

Opérations : castration totale à 24 ans (salpingite double).

Suites opératoires : aucun trouble, l'opération fait même rétrocéder les migraines.

Examen : août 1933; les premiers troubles apparurent à 45 ans, consistant en un état de dépression avec hyperémotivité, anxiété et insomnie, en même temps apparaît une hypertrichose faciale, un empâtement des traits, une masculinisation puis surviennent des vertiges et des bourdonnements d'oreille, des céphalées, des crises sudorales intenses se produisant la nuit et mouillant le linge, des congestions céphaliques, de la cryesthésie (la

malade ne peut réchauffer ses pieds); elle se plaint encore d'entérocologie muco-membraneuse.

S. P. : T. A. 18-10 (VAQUEZ). Cette hypertension avait été constatée pour la première fois en 1932, à 46 ans.

Aucun trouble viscéral, corps thyroïde non palpable: vagotonie, urines normales.

Traitement : Après 3 mois de traitement à la folliculine elle est très améliorée; les sueurs ont cessé, le prurit anal et vulvaire est très diminué; elle n'a pas été revue par la suite.

OBSERVATION III

Mme Pav..., 45 ans, cultivatrice.

Antécédents : a eu 2 enfants et une fausse couche.

Opération : a été opérée à 30 ans pour salpingite double (d'origine puerpérale, semble-t-il).

Examen : 20 janvier 1936; de 30 à 44 ans, s'est portée comme « un charme »; à 44 ans elle ressent les premiers malaises, refroidissement des extrémités, chaleur au visage, maux de tête non-migraineux, bourdonnements d'oreille, diminution de l'acuité auditive du côté droit, lourdeur et fourmillement des membres inférieurs, crampes dans les mollets et gonalgie. Elle accuse encore, de l'insomnie, de l'irascibilité. Elle a grossi de 5 kilos.

S. P. : Légère obésité : 75 kilos pour 1 m. 70.

Face : Instabilité vaso-motrice. Acrocyanose, érythrocyanose sus-malléolaire (elle n'en avait pas auparavant).

Genou : Lipomatose péri-articulaire et arthrite sèche.

Tension normale.

Urines normales.

Rien aux viscères.

Traitement : L'opothérapie : folliculine et corps jaune, continuée pendant 18 mois, n'a pas amélioré la situation.

Le traitement est arrêté et six mois après les troubles disparaissent sauf la lipomatose péri-articulaire et la tendance à l'obésité.

OBSERVATION IV

Mme Per..., 50 ans, institutrice.

Antécédents : Réglée à 13 ans, règles régulières et très abondantes. A toujours été maigre, 51 kilos pour 1 m. 68.

Mariée à 21 ans, n'a jamais eu d'enfants, pas de fausses couches.

Tempérament émotif.

Opérations : A 26 ans, castration ovarienne totale (fibrome et deux kystes ovariens).

Suites opératoires : Aucun trouble; pas de modification de poids, reste émotive.

Examen : 10 septembre 1938.

A 48 ans, sont apparues des migraines, qui revenaient périodiquement toutes les 3 ou 4 semaines et qui ne paraissaient pas en rapport avec l'alimentation.

Quelques mois plus tard l'émotivité augmente, le ca-

ractère devient très irascible, elle ne peut plus supporter les enfants en classe.

Elle engraisse de 3 kilos.

Elle accuse de la tachycardie, des rougeurs subites du visage, de la moiteur des extrémités, de la cryesthésie, a souvent les mains blanches; elles ressent du prurit vulvaire avec excitation génésique.

{Traitement : Trois mois de traitement à raison de 8 jours par mois, d'extraits hypophyso-ovariens en injections, améliorent notablement son état y compris les mi-graines.

Le traitement est ensuite relâché; au bout de deux mois les troubles réapparaissent: il est repris pendant 4 mois et les troubles disparaissent.

OBSERVATION V

Mme Rem..., 48 ans, cultivatrice.

Antécédents : pleurésie séro-fibrineuse à 15 ans.

Règles régulières mais très pauvres et douloureuses.

N'a jamais eu d'enfants.

A toujours été maigre : 50 kilos pour 1 m. 64.

Opérations : A 28 ans, ovariectomie double pour origine inconnue.

Suites opératoires : Aucun trouble.

Examen : Mai 1939.

A 47 ans elle a éprouvé les symptômes de la ménopause : rougeurs subites du visage, tachycardie, fourmillement des extrémités, bourdonnements d'oreille, éblouissement mais pas d'augmentation de poids.

S. P. : T. A. 13-8; viscères normaux, urines normales.

Traitement : Opothérapie; n'a pas été suivie.

OBSERVATION VI

Mme Rag..., 45 ans.

Antécédents : mariée à 18 ans; règles très pauvres et retardées: Hypothyroïdie fruste avec frilosité et tendance à l'obésité.

A eu 3 enfants.

Opération : à 30 ans elle a subi la castration utéro-ovarienne totale.

Suites opératoires : Aucun trouble.

Examen : 17 septembre 1940.

Il y a un an elle a présenté pour la première fois des bouffées de chaleur extrêmement intenses, terminées par de grandes crises sudorales qui, se reproduisent plusieurs fois par jour. La malade accuse en outre des céphalées, des vertiges, de l'asthénie, de l'insomnie.

S. P. : T. A. 14-7.

Système nerveux normal.

A noter cholelécystite calculeuse avec crises de coliques hépatiques intermittentes.

Vagotonie : réflexe oculo-cardiaque négatif; on note une légère obésité qui remonte à plusieurs années avant les troubles.

Traitement : Extraits ovariens, extraits hypophysaires; à toute petite dose extraits thyroïdiens.

Les bouffées de chaleur et les crises sudorales ont no-

tablement diminué; les autres symptômes sont légèrement atténués.

En deux ans le syndrome s'est estompé lentement, progressivement, comme dans la ménopause normale.

Les troubles que nous observons ici, sont bien ceux de la ménopause; on y relève en effet : *les troubles vasomoteurs et circulatoires* : bouffées de chaleur, crises de sueur, tachycardie et palpitations; *les troubles nerveux* : irascibilité, émotivité, changement de caractère...; *les troubles du métabolisme* : embonpoint ou amaigrissement; arthrite avec lipomatose.

On y note encore quelques troubles plus particuliers à l'âge critique et que l'on ne voit que rarement après l'opération : prurit vulvaire, hypertrichose, masculinisme et enfin l'hypertension, mais ici elle n'est ni très notable (18 au maximum) ni très fréquente (3 cas sur 6).

Ce sont là de toute évidence les signes de la ménopause physiologique et au surplus, l'âge auxquels ils surviennent [entre 44 (obs. n° 6) et 47 ans (obs. n° 1)] ne saurait laisser de doute sur ce point.

Ce qui frappe dans l'étude comparée de ces observations c'est le jeune âge des opérées : elles ne sont âgées que de 24 à 30 ans, ce qui concorde bien avec ce que nous disions plus haut, et aussi l'efficacité du traitement; sauf une femme qui n'a pu être suivie

(obs. V) nous trouvons une guérison totale (obs. I) et trois améliorations sensibles (obs. II, IV et VI) ; dans un cas seulement le traitement n'a rien donné.

Où l'efficacité de l'opothérapie apparaît avec évidence, de façon démonstrative, c'est l'observation IV, où les troubles revinrent quelque temps après qu'on eût abandonné le traitement, pour disparaître à nouveau quand on l'eût repris. Ce point est important à noter car il nous montre que les troubles sont directement sous la dépendance de la carence hormonale.

PATHOGENIE DE LA MENOPAUSE RETARDEE APRES CASTRATION CHIRURGICALE

Il nous faut expliquer d'une part l'absence d'accidents post-opératoires immédiats, et, d'autre part, l'apparition des accidents de la ménopause physiologique. Or ces troubles relèvent de perturbations endocriniennes.

Nous allons donc d'abord étudier la pathogénie de la ménopause naturelle et de la ménopause chirurgicale à la lumière de l'endocrinologie moderne.

PATHOGENIE DE LA MENOPAUSE NATURELLE

La ménopause naturelle n'est pas due à un épuisement de l'ovaire. En effet, on a remarqué qu'un ovaire sénile peut être réactivé par une implantation d'hypophyse.

Cycle hormonal. — Elle semble due à un dysfonctionnement hypophysaire. Le cycle sexuel, d'après les théories les plus récentes se fait ainsi : L'hypophyse, par la gonadostimuline A, déclenche la maturation folliculaire. Le follicule secrète alors la folliculine, le

taux de la folliculine augmentant, inhibe la sécrétion gonadotrope A au profit de l'hormone de lutéinisation. Celle-ci, par la lutéine, dont elle a provoqué la formation, inhibe la sécrétion lutéinisante; les règles se produisent alors, la sécrétion gonadotrope se reproduit et le cycle recommence.

Centre nerveux. — L'influence de l'hypophyse sur l'ovaire est une influence hormonale. L'influence de l'ovaire sur l'hypophyse se fait, croit-on, par l'intermédiaire d'un centre nerveux hypothalamique. Excité par la folliculine, ce centre arrête la sécrétion gonadotrope; il a donc une action inhibitrice. Le processus dans son ensemble est le suivant :

La sécrétion gonadotrope provoque la maturation folliculaire; le follicule mûr secrète la folliculine; celle-ci à un certain taux excite le centre nerveux frénateur; la sécrétion gonadotrope se tarit et par le fait même celle de la folliculine. L'hormone hypophysaire de lutéinisation apparaît alors, provoquant la maturation du corps jaune et la formation de lutéine. La lutéine, à une certaine concentration, stimule le centre nerveux, entraînant la disparition de l'hormone lutéinisante. L'hormone gonadotrope fait à nouveau son apparition.

A la puberté, le centre est doué d'une hyper-sensibilité. Il suffit d'un taux infime de folliculine pour l'exciter et arrêter la sécrétion hypophysaire.

Dans l'âge adulte, la sensibilité diminue. Le centre inhibiteur n'est stimulé que si la folliculinémie atteint son taux normal, c'est-à-dire le taux qui lui est nécessaire pour déterminer les modifications utérines. A ce moment la production de la folliculine est tarie et fait place à la lutéine.

Enfin apparaît la sénescence et avec elle l'insensibilité du centre inhibiteur. L'hormone gonadotrope est sécrétée en excès, entraînant des taux de plus en plus élevés de folliculine, sans parvenir à réveiller la sensibilité du centre inhibiteur : c'est la phase hyperhormonale de la ménopause; puis l'ovaire s'atrophie, la sécrétion folliculaire diminue : stade oligo-folliculaire; puis elle disparaît; complètement libérée, l'hypophyse sécrète une grande quantité d'hormone gonadotrope : c'est la phase prolanurique; il n'y a plus de folliculine dans l'urine.

Les troubles les plus accentués de la ménopause paraissent se produire au moment du troisième stade, quand la folliculine disparaît; on observe alors : bouffées de chaleur, migraines, troubles vaso-moteurs. Ces phénomènes paraissent bien confirmés par les faits d'ablation de tumeurs formées de cellules de la granulosa qui produisent de grandes quantités d'hormones folliculaires. Dans ce cas l'intervention peut être suivie de symptômes ménopausiques, même chez des femmes ayant déjà eu une ménopause normale plu-

sieurs années auparavant (SIMONNET, Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et path., p. 330).

De ces observations, il résulte que la cause première de la ménopause naturelle n'est pas ovarienne, mais hypophysaire; sa cause déclenchante, par contre, semble tenir à l'ovaire et plus particulièrement à la suppression de la folliculine.

PATHOGENIE DE LA MENOPAUSE CHIRURGICALE

Nous avons vu que les accidents de la castration, s'ils diffèrent de ceux de la ménopause sur certains points, présentent un fond commun de symptômes qui doit tenir, malgré le processus différent, à un facteur identique. Quel est-il ?

Le processus causal de la castration est évident, c'est la suppression de l'ovaire qui a pour conséquence la disparition de la folliculine. Or, nous l'avons vu, la cause déclenchante de la ménopause naturelle est également la suppression de la folliculine. La disparition de la folliculine est bien la cause commune des troubles de la ménopause naturelle et chirurgicale.

PATHOGENIE DE LA MENOPAUSE RETARDEE APRES CASTRATION CHIRURGICALE

Nous sommes donc amenés à admettre que les causes de la ménopause opératoire tardive ne peuvent tenir qu'à la persistance de la folliculine ; nous allons maintenant étudier la nature de la folliculine, sa diffusion dans l'organisme humain et les différents règnes, son élimination, son rôle.

Nature de la folliculine. — Au point de vue chimique c'est un hydro-carbure saturé $C^{18}H^{30}O$: 2 Méthyl 1.2. cyclopentenoperhydrophénanthrène. C'est donc un dérivé du phénanthrène, noyau que l'on retrouve dans de nombreux principes constitutifs des organes vivants : cholestérol, ergostérol, acide biliaire, venin, vitamine A, androstérone ; dans certains alcaloïdes de l'opium, du groupe de la morphine, la codéïne, thébaïne.

Diffusion de la folliculine — Nous trouvons de la folliculine :

— *Chez la femme,*

En dehors de la grossesse. — Dans le follicule de Graaf, au moment de la maturation folliculaire ; dans le follicule atrétique, les kystes ovariens, le corps jaune ; de façon inconstante, dans les autres parties de l'ovaire.

Pendant la grossesse. — Dans l'ovaire en faible

quantité, dans le placenta en quantité d'autant plus considérable que son volume augmente. On la trouve répartie dans le sang du liquide amniotique, dans le lait en quantité croissante; elle s'élimine par les urines.

Formations extra-génitales de l'espèce humaine et des mammifères.

Il existe des formations extra-génitales de la folliculine. En effet, il est possible de préparer des extraits possédant l'activité œstrogène à partir de nombreux organes.

C'est le cas de l'épiphyse (L. BROUHA et H. SIMONNET) : recherches sur la distribution de la folliculine dans l'organisme (*CR. des Séances de la Société de Biologie et de ses filiales et associées, Paris* 1927, 97-674). (*Silbersteine et Engel Wiener Klinische, Wochenschrift*) (Vienne 1933, 12-908-910).

Une glande pinéale d'homme ou de femme possède une activité égale à celle de 2 à 3 US de folliculine; le lobe antérieur de l'hypophyse s'est montré actif (BROUHA et SIMONNET : l'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire (*C. R. Biologie*, 1927, 97-459)]. L'activité du foie n'est pas négligeable (DINGERMANN et LAQUEUR : L'existence de la memformone dans le règne animal et le règne végétal, dans des circonstances différentes. Contribution à l'activité vitale de la memformone). Elles en contiennent 200 US au kilogramme. La bile en contient 600 à 800 UR par litre.

Le Psoas de femme normale, jusqu'à 1600 US par kilogr. de tissu frais. Le rein de porc, le pancréas de vache, le pancréas de taureau en contiennent également. D'autres organes, par contre, donnent des extraits inactifs : Hypophyse postérieure de rate, parathyroïde, thymus. (MORREL J. A., M. C. HENRY, E. W. and POWERS H. H. : distribution and préparation of the ovarian follicular hormon. Cité par SIMONNET).

Chez le mâle. — Le testicule d'étalon renferme des quantités élevées de folliculine. Ce serait, d'après ZONDECK, l'organe le plus riche en folliculine qui soit certainement connu. Il renfermerait 66.000 US par kgr.

Mais l'espèce humaine et les mammifères ne sont pas seuls à présenter de la folliculine; on en trouve encore chez les animaux inférieurs, les végétaux, les microbes.

Animaux inférieurs. — C'est ainsi que l'on a pu préparer des extraits actifs à partir d'infusoires : colpoda steini (BAUER), d'arthropodes de vers : tænia solium, ascaris lumbricoïdes (STEIDLE).

Végétaux. — Semences de betterave sucrière, tubercules de pommes de terre, racine de persil, pulpes de fruits divers : prunes, cerises (DOHRN et FAURE, POLLU) dans l'avoine germée.

Minéraux. — On en trouve encore dans la houille, dans le naphte, dans la tourbe.

Microbes. — Pédersen BGERGAARD obtient environ 250 US de folliculine par kgr. de bacilles de Koch desséchés. Des extraits de staphylocoques et de colibacilles ont permis à SILBERSTEIN, MOLNAR et ENGEL d'obtenir une réaction œstrale.

Tissu néoplasique. — Enfin, fait très important, on trouve de la folliculine dans les tissus néoplasiques, ainsi que dans les humeurs de sujets porteurs de certaines tumeurs.

L'extrait liposoluble d'adénocarcinome de la souris donne une réaction œstrale à une dose correspondant à 15 gr. de tissu [(LÉWIS (D.), GESCHICKTER (C.-F.), Estrin high contraction yielded by fibro-adenoma of the breast. J. am. medical ass. (cité par SIMONNET)].

LEWIS et GESCHIKTER dosent dans un adénocancer du sein développé rapidement chez une négresse de 12 ans 6 UR par gr. de tissu. LACASSAGNE et NYKA trouvent 1.000 US dans le liquide d'un kyste du sein chez une femme atteinte d'épithélioma. Par contre, ils n'en trouvent pas dans le broyage des tissus cancéreux. Inversement, une injection de folliculine à haute dose provoque le développement d'adénocarcinome chez une souris (LACASSAGNE). Les petites doses, par contre, semblent inactives.

Les humeurs des sujets porteurs de néoplasme, possèdent un pouvoir œstrogène parfois élevé : le sang

jusqu'à 10.000 US (FREUD). L'urine en contient moins et de façon plus irrégulière. Comme l'on sait que, d'autre part, des produits de la même famille que la folliculine, tels que les stéroïdes (néo-ergostérol, ergostérol, vitamine D), sont également carcinogéniques, on se demande si le néoplasme ne serait pas déterminé par une déviation du métabolisme de certaines substances organiques, comme le cholestérol : on est d'autant plus fondé à le penser, que la prolifération excessive des premiers stades de l'œstrus a une ressemblance au moins superficielle avec certains stades du carcinome.

Elimination de la folliculine. — La folliculine s'élimine par les urines. Le taux de la folliculinurie varie aux différentes époques de la vie humaine et montre qu'il existe un rapport entre les modifications morphologiques et physiologiques de l'organisme et la quantité de folliculine éliminée.

Nouveaux-nés. — L'urine du nouveau-né mâle et femelle en contient. Cette élimination s'atténue après la naissance et dès la deuxième semaine on ne trouve que des traces d'hormone. Il est probable que cette folliculine est d'origine maternelle.

Enfance. — Pendant la période infantile on en trouve jusqu'à 150 US par litre.

Puberté. — Pendant la puberté, nous sommes malheureusement mal renseignés sur son taux et sur

ses variations, période intéressante. pourtant. car l'organisme subit de grandes modifications. On pense qu'il rappelle celui de l'âge adulte.

Age adulte. — A l'âge adulte chez la femme, la folliculine s'élimine suivant un cycle assez régulier pour chaque sujet. La quantité totale éliminée pendant la période menstruelle varie de 200 à 1.000 UR avec un maximum au milieu de l'espace intermenstruel, un deuxième avant les règles.

Ménopause. — Au cours de la ménopause, après une période durant laquelle l'élimination est faible (200 US par litre) : stade oligo hormonal, la folliculinurie s'abaisse, mais l'élimination persiste généralement assez faible (10 US par litre) très longtemps après la ménopause, et même jusqu'à l'extrême vieillesse.

RÔLE DE LA FOLLICULINE

L'observation clinique et expérimentale nous montre le rôle de la folliculine chez l'être vivant.

Elle intervient à la puberté pour régler la croissance et le développement sexuel.

Cliniquement, dans l'insuffisance folliculinique totale, les femmes sont minces, élancées, le bassin est peu développé, le développement des mamelles est nul, les mamelons restent minuscules, le système pileux est absent (APERT).

Dans l'insuffisance partielle la féminisation ne se fait qu'incomplètement; le bassin peut prendre le type féminin, la croissance peut être à peu près normale, mais les caractères sexuels secondaires s'esquissent à peine. Les mamelles sont peu développées, les poils gardent leur disposition juvénile (sur la face externe des grandes lèvres et la région médiane du pubis). Les aisselles sont à peine pileuses ou complètement glabres.

L'instinct sexuel, les modifications que subissent les téguments et ses annexes lors de la puberté, la richesse du tissu conjonctif sous-cutané en cellules adipeuses, qui donne cette forme arrondie à la femme, la poussée rapide de la glande mammaire, peuvent, d'après SIMONNET, être attribués à l'action de la folliculine de même que la poussée des poils aux régions axillaires et pubiennes.

SIMONNET se demande même si ce n'est pas à une action inhibitrice de la folliculine, qu'on doit attribuer l'arrêt de la croissance des poils dans les régions où leur développement constitue un signe de virilisme.

La folliculine joue donc un rôle important dans la détermination des caractères sexuels secondaires et le nom d' « hormone de la femme » qui lui fut donné par COURRIER nous semble tout à fait justifié.

A la ménopause sa carence sera responsable des troubles que l'on pourra observer : adiposité, car elle

augmente le métabolisme de base, hypersympathicotomie, car elle possède une action vagotrope; (c'est pourquoi on observe une hypersensibilité à l'adrénaline): virilisme, car elle ne freine plus le développement du système pileux; enfin nous l'avons vu l'administration thérapeutique de folliculine est capable de juguler les troubles de la ménopause.

Expérimentalement, la suppression de tous les follicules par les rayons X, le Radium ou les substances chimiques provoque chez l'animal impubère l'infantilisme, chez un animal au seuil de la puberté un arrêt de développement et chez l'animal adulte une régression (SAINTON, SIMONNET et BROUHA).

Au contraire l'administration de la folliculine chez des guenons provoque le développement complet des organes génito-mammaires (PARKES et ZUCKERMANN).

Les troubles endocrinien engendrés par la castration expérimentale chez les animaux peuvent être compensés par la folliculine.

La castration entraîne l'hypertrophie du lobe glandulaire de l'hypophyse, accroissement des cellules basophiles et éosinophiles surtout.

Après injection de folliculine, les éosinophiles reviennent à la normale, les basophiles restent plus nombreuses et présentent encore des dégénérescences (ZONDEK B. et BERBLINGE).

Action de la folliculine sur le corps thyroïde. — L'action de la folliculine sur le corps thyroïde et les surrénales n'a pas donné de résultats concordants.

Certains auteurs ont noté après castration une hypertrophie du corps thyroïde; d'autres n'ont observé aucun signe particulier.

Action de la folliculine sur les surrénales. — Les résultats sont encore plus discordants en ce qui concerne la surrénale, car les auteurs ne sont pas d'accord sur les effets de l'ablation de l'ovaire sur la surrénale.

Action de la folliculine sur l'évolution du diabète expérimental et du diabète spontané. — Plus nets sont les effets de la folliculine sur l'évolution du diabète expérimental et du diabète spontané. La folliculine agit avorablement sur l'évolution du diabète expérimental (P. ABEL, *Arch. für gynäkologie*, Berlin 1931, 147, 444-457).

La folliculine améliore la glycosurie de chiennes dépancréatées recevant une quantité insuffisante d'insuline (BARNES, B. O. Regan J. F. and NELSON W. O. *J. am. Med. Ass.*, 1933 101, 926-927).

Elle agit aussi favorablement sur l'évolution du diabète spontané, parfois même dans des cas de diabète résistant à l'insuline. (CARNOT P., TERRIS J. et CAROLI J., *Bull. Méd. Hôp.* 1928, 52, 738-740).

Ces résultats sont intéressants car on sait que la ménopause par suite d'une hypertrophie surrénale avec excès d'adrénaline détermine fréquemment de la glycosurie, voire un diabète véritable. Ils tendent à prouver que la carence folliculaire est bien l'origine de ce diabète.

En résumé la diffusion de la folliculine dans les différentes parties du corps humain, sa présence dans le règne animal végétal, pourraient conduire à mettre en doute le rôle de l'ovaire dans la formation exclusive de la folliculine.

Son action est étendue bien au delà de son pouvoir œstrogène ; elle intervient à la puberté pour régler le développement du système génito-mammaire, du système pileux, pour modifier le caractère. Sa quantité augmente dans l'âge adulte, époque où l'activité vitale est la plus grande et diminue ou disparaît dans la vieillesse. Son action est donc considérable et on est admis à penser que sa carence est en particulier à l'origine des troubles de la castration ménopause, d'autant plus qu'elle est capable, comme nous l'avons vu, de contrebalancer certains des effets de l'ovariectomie expérimentale notamment : le diabète et l'hypertrophie hypophysaire.

Nous pensons que si à l'état normal l'ovaire est seul ou presque seul à produire de la folliculine, dans des cas particuliers de castration ovarienne sans trou-

bles immédiats, cette production se fait aux dépens des organes extra-ovariens.

PERSISTANCE DE LA FOLLICULINE CHEZ DES FEMMES OVARIECTOMISEES

Or la folliculine persiste chez des femmes ovariectomisées.

Sur vingt-six malades ayant subi pour différentes raisons, l'ovariectomie double, LAROCHE, SIMONNET et HUET ont trouvé huit fois une quantité de folliculine supérieure à 20 unités par litre, une fois 200, trois fois environ 500 unités. (LAROCHE G., SIMONNET H. et HUET J.-A. Contribution à l'étude des variations du taux de la folliculine chez la femme, *C. R. Biol.*, 1933, 113, 285).

L'urine des femmes castrées contient de la folliculine en faible quantité. (LOEW S., RAUDENBUSCH W., VOSS et LANGE E., *Bioch. Z.*, 1932, 250, 50-52).

Dix-sept ans après hystérectomie FRANK trouve un cycle hématique de folliculine (*J. am. Med. Ass. Philadelphie* 1934, 103, 393-402).

KURZROK constate de la folliculinurie dans la ménopause naturelle et chirurgicale. Elle est cependant moins fréquente dans la ménopause chirurgicale (KURZROK R., KIRMAN I. and GREELMAN M., *Am. J. Obst.*, 1934, 28, 319-333).

Nous ne savons malheureusement pas, si, dans les cas que nous citons, la folliculine persistait. Aussi ne maintenons-nous notre point de vue qu'à titre de pure hypothèse. Il serait intéressant de savoir, en contre-partie, si les cas de ménopause avec folliculinurie s'accompagnent ou non de troubles. L'absence de troubles serait en faveur de notre théorie.

Pour SEGUY, la folliculine n'est pas une hormone ovarienne, c'est un produit du métabolisme de tous les tissus, particulièrement de ceux qui présentent un grand nombre de mitoses (SEGUY J., *La Médecine* 1932. 13.277-281).

L'ovaire ne servirait qu'à l'accumulation puis à l'excrétion de l'hormone.

Nous croyons, comme nous l'avons déjà dit, que dans les circonstances normales, l'ovaire reste le principal producteur de folliculine.

Mais on peut supposer que dans les circonstances anormales que constitue la castration où un organisme jeune est privé d'une substance nécessaire à son bon fonctionnement, les organes susceptibles d'en produire ne suppléent la carence ovarienne.

Cette compensation est un phénomène physiologique bien connu. Après l'ablation d'un rein son congénère s'hypertrophie et les fonctions urinaires s'effectuent normalement; il en est de même du testicule : le monorchide reste viril et fécond; l'hypertro-

phie du cœur, l'hypertension artérielle, ont pour but de venir à bout du barrage périphérique dû à une néphrite chronique, par exemple, ou à des lésions artérielle athéromateuses. C'est un phénomène bienfaisant au début; en somme l'organisme tend, dans la mesure du possible, à réparer les dommages qui lui sont causés.

Mais il ne nous est pas possible de connaître les organes formateurs de folliculine. Nous en sommes réduits aux hypothèses. Nous avons vu que l'hypophyse antérieure contenait des principes œstrogènes; de même l'épiphyse, de même certains muscles. Peut-être aux dépens d'un fragment de tumeur laissé en place, les tumeurs étant, nous l'avons vu, grandes productrices de folliculine.

Son mode de formation. — Il ne nous est pas possible non plus d'indiquer de quelle façon elle se forme puisque nous ne savons même pas comment s'élabore la folliculine à l'état normal. Peut-être aux dépens du cholestérol, dont nous avons vu la parenté chimique avec la folliculine. Ceci expliquerait alors pourquoi la cholestérinémie est augmentée dans les accidents de la castration et de la ménopause. Mais rien ne prouve une telle origine.

Son action. — Elle agit sur l'hypophyse dont elle régularise la sécrétion d'hormones gonadotropes. Par

conséquent les troubles endocriniens et nerveux de la castration ovarienne, hyperfonctionnement de la surrénale et de la thyroïde, sympathicotomie, ne se produisent pas.

On sait en effet, que l'ovariectomie détermine une augmentation de la sécrétion gonadotrope et que d'autre part, l'injection de folliculine l'inhibe. Il n'y a pas, bien entendu, d'ovulation ni de menstrues, mais cependant il convient de rappeler ici que certaines castrées présentent des hémorragies vicariantes : hémorragies rectales, épistaxis, méloena, hématémèses et surtout hémoptysies. Elles sont dites vicariantes car elles tiennent lieu des règles absentes et présentent un caractère périodique. Elles peuvent apporter un grand soulagement à la femme. Ces hémorragies sont surtout fréquentes dans la ménopause. Mais, après castration, il n'est pas rare d'observer soit après hystérectomie sub-totale et surtout après ovariectomie, une leucorrhée vicariante en dehors de tout phénomène infectieux.

Il nous semble intéressant de souligner le fait car il pourrait, peut être, être rapporté à une sécrétion de folliculine et identifiée au phénomène suivant, rapporté par SIMONNET. (Le Rôle de l'Hormone folliculaire en Physiologie normale et pathologique, p. 97, SIMONNET).

Chez les mammifères, il existe une sécrétion cervicale qui dépend de la folliculine. SEGUY et VIMEUX

l'ont étudié chez la femme et ont attiré l'attention sur le rôle qu'elle joue dans l'ascension des spermatozoïdes. SIMONNET et BRANDWEIN ont remarqué que la sécrétion est faible ou nulle chez les sujets atteints d'hypofonctionnement ovarien qui présentent un taux faible de folliculine urinaire. Chez ces sujets, l'administration méthodique de folliculine détermine l'accroissement de la sécrétion cervicale, même en l'absence de menstruation. L'étude de cette sécrétion permet d'apprécier la phase folliculaire de la menstruation et de déceler la cause de certaines stérilités.

Cette sécrétion cervicale chez la femme castrée ne serait-elle pas l'indice de la présence de folliculine ?

*Accidents de l'âge critique
chez les femmes ovariectomisées*

Mais arrivée à l'âge de 45 ou 50 ans, la femme qui n'a pas éprouvé de troubles après l'opération, verra survenir les accidents de la ménopause. Nous avons vu, en effet, qu'à l'âge de la ménopause, stade intermédiaire entre la vieillesse et l'âge adulte, les organes s'étaient peu à peu modifiés, hypertrophiés ou sclérosés, en particulier la thyroïde et les surrénales. Nous avons vu que ces modifications étaient cause des accidents de la ménopause comme il apparaît clairement dans les troubles de la castration chirurgicale en deux temps que nous avons relatés.

Le processus est ici le même que dans toute ménopause normale. La femme fait une crise pluriglandulaire : l'hypophyse frappée d'involution sénile ne répond plus à l'excitation de la folliculine; l'atrophie qui, à l'état normal frappe les ovaires, atteindra tous les organes sécréteurs d'hormone : la folliculine se tarit, l'hypophyse secrète en grande quantité la gonadostimuline A et les accidents ménopausiques apparaissent.

CONCLUSION

I. — Les troubles de la castration ovarienne et ceux de la ménopause spontanée, ne sont pas tout à fait semblables. La castration a en général des symptômes moins nombreux — ce qui ne veut pas dire moins intenses — que la ménopause spontanée. Les accidents de la castration sont dus en effet à une insuffisance ovarienne pure associée à des réactions uniquement fonctionnelles des endocrines.

Dans la ménopause la réaction est pluri-glandulaire et, du fait de l'âge, d'ordre lésionnel.

II. Cette notion explique les cas en apparence surprenants de la ménopause chirurgicale en deux temps où l'opérée fait des accidents post-opératoires et plus tard ceux de la ménopause physiologique.

III. — Cependant, elle ne saurait rendre compte de l'absence de troubles après castration. Seule la persistance de la folliculine dans l'organisme nous permettrait de l'expliquer.

IV. — Cette hypothèse est logique du fait de la diffusion, de l'ubiquité de la folliculine.

V. — Elle nous paraît vraisemblable car, effectivement, la folliculine a été trouvé chez des femmes ovariectomisées.

BIBLIOGRAPHIE

- BANERJU (K.). — Three cases of menopause showing atypical symptoms. (*Calcutta M. J.*, 33 : 289-300, June 1938).
- BATTESTI. — Ménopause opératoire. (*Thèse Montpellier*, 1908).
- BROUHA (L.). — Les bases expérimentales du problème de la ménopause artificielle. (*VIII^e Cong. de l'Assoc. des Gyn. et Obstet. de langue française in : La Gynécologie*, mars 1933).
- CAME LOT (J.). — 'Traitement préventif de la ménopause chirurgicale. Les greffes ovariennes. (*Journ. des Sciences médicales de Lille*, n° 31, 2 août 1936).
- CELLIÈRE. — Hormones utérines (leur utilisation dans le traitement des troubles de la ménopause chirurgicale). (*Thèse de Lyon*, 1936-1937).
- CHABE. — Ménopause artificielle, ses troubles, son traitement. (*Journ. de médecine de Bordeaux*, n° 24, 10 septembre 1934).
- CHAPOT PREVOST (R.). — Desordens consecutivas a castracaono sexo femino. (*Follia med.*, Rio de Jan., 1922, III, 51).
- DALCHÉ. — La ménopause chirurgicale. (*Progrès médical.*, 1921, 3 s. XXXVI, 545-547).

- DALÉAS. — Accidents tardifs de la castration ovarienne et ménop. physiol. (*Thèse Toulouse*, 1922).
- DEPOUTRE. — Les modifications du psychisme à la ménopause chirurgicale. (*Thèse Bordeaux*, 1936-1937).
- DERVILLE (M.). — La pathogénie de la ménopause. (*Journ. de Méd. de Paris*, 57 : 859-860, 18 nov. 1937).
- DONALD. — Climateric and ménopause. (*The Brit. Med. Journ.*, 2 avril 1938, p. 727).
- DURANTO (P.). — Astasia abasia in epileptica operata di ovariectomia. (*Note e. Riv. di psychiat.*, 62 : 101-115, Janvier-mars 1933).
- Encyclopédie Méd. Chir.* — Tome endocrinologie.
- FERRY. — Ménopause post opératoire. (*Thèse Lyon*, 1908).
- Fichiers du Monde Médical.*
- FRANK. — *J. Am. Med. Ass.*, 1934, 103, 393, 402.
- HAULTAIN. — Ovarian extract. After artificial menopause. (*Eding. med. J.*, 1928-35, 180, in : *Endocr.*, 1929, 13-49).
- JAYLE. — Effets physiologiques de la castration chez la femme. (*Rev. Gyn.*, p. 407, 1897).
- De l'Etat de la femme après castration ovarienne, utéro-ovar. ou ovar. simple. (*Académie de Méd.*, 3 mai 1896).
- JEANNENEY. — Ménopause chirurgicale. (*Les Fiches de Prat. Méd.*, janvier 1938).
- KURZROK. — Endocrynology los Angeles., 1932, 16, 361-365.

- LACASSAGNE. — Sur la pathogénie de l'adéno-carcinome de la souris. (*C. R. des Séances de la Sté Biol. de Paris*, 1936, 115-469).
- LAROCHE et MEURS-BLATTER. — *III^e Cong. Franc. de Gyn.*, in : *Revue Gyn. et Obst.*, 1934.
- LAROCHE, SIMONET et HUET. — Contribution à l'étude du taux de la folliculine chez la femme. (*C. R. des Séances de la Fac. de Biol.*, Paris 1933, 118-285).
- LAPORTA (M.). — Azione di estratti di preipofisi, di testicolo e di tiroïde, sulla adiposita da castrazione. (*Arch. di sc. Biol.*, 17 : 327-340, novembre 1932).
- LEREBoullet, GUILLAUME, CARRION, HARVIER. — Sympathique et glandes endocrines. Paris 1921.
- LEVY. — Les bouffées de chaleur de la ménopause. *Th.* Paris 1900).
- MARANON (G.). — De la signification et de la pathogénie des bouffées climatiques. (*Rev. franç. d'endoc.*, n° 5, novembre 1933).
- Estudios de fisio patologica sexual. Barcelona 1931.
- L'âge critique. Alcan 1934. Traduct. franç.
- MARIE (A.) et FOURCADE. — Le syndrome anovarique post-op. et son traitement.
- MARTINDALE. — Ménopause artificielle. (*The British med. Jour.*, n° 38, 01, 11 novembre 1933).
- MASSABUAU et GUIBAL. — Prophylaxie des troubles de la ménopause artificielle, la thérapeutique conservatrice en gyn. (*Rev. Franç. de gyn. et d'obst.*, n° 3, 3-34).

MAUCLAIRE. — Journ. des Prat. Castration sans troubles.

MORICARD (R.). — Les indications du traitement folliculinaire dans la pathologie endocrinienne gyn., cure des troubles tyophiques vulvaires, vaginaux et cervicaux, secondaires de la ménopause chir. et spontanée. (*Soc. d'Obst. et de gyn. de Paris*, Séance du 6 juillet 1936, in : *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, n° 7, juillet 1936).

REGARD (J.-C.). — Opothérapie utéro ovar. associée dans le traitement des troubles de la ménopause chir. (*Rev. pratique de Biol. appliquée*, n° 10, 10 octobre 1937).

REMOND et VOIVENEL. — Introd. à la psychopat. (*Rev. des Idées*, 15 juillet 1937).

ROGER. — Diagnostic et traitement des troubles gyn. d'origine endocrinienne (puberté, ménopause). (*Gaz. Méd. de France et des pays de langue Franç.*, t. 44, juillet 1937, n° 13).

SAN MARTINO et GANDOLFO HERRERA. — *Rev. Med. Latino* — am. 25-375-399, Janvier 1940. Comprobacio de la persistencia de ciclo genital en diversas ginecopathias.

SEGUY (J.). — La ménopause, les troubles post-ménop. et leur traitement. (*Les feuillets du praticien*, n° 11, 1937).

— La Folliculine est-elle une hormone ovarienne ? (*Bull. Med.*, 1935, 49-741-744).

SEGUY et VIMEUX. — Glaires cervicales et ascension des spermatozoïdes. (*Journ. Obst.*, 1933, 27-346-358).

- SIMONNET. — Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et path. (*Thèse* Paris, 1937).
- TUFFIER et MAUTE. — Accidents de la ménopause chirurgicale. (*Presse Médicale*, 23 novembre 1912).
- VAN CAUWERBERGHE (A.). — Le traitement des troubles de la ménopause provoquée chez la femme. (*VIII^e Cong. de l'ass. des gyn. et Obst. de langue française*. In : *la Gynécologie*, mars 1934).
- VIGNES. — Troubles de la ménopause et de la castration. (*Presse Méd.*, 10 juin 1933 et *Traité de physiologie* de Roger, T. 11).
- WERNER (A.-A.) et COLLIER (W.-D.). — Effect of theelin injections on castrated woman, with histologic report. (*J. A. M. A.*, 100, 633, 640, 4 mars 1933).
- ZONDECK. — Endocrinologie 1938 (Masson, Trad. Franç.).
-

